

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THESE

N° 476

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PRIET JEAN

Né à Angers (Maine-et-Loire), le 29 Octobre 1897

Chimiothérapie de la Méningococcémie
par le Jaune d'Acridine

Président : M. LÉPER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1929

77

1877

1877

1877

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1929

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PRIET JEAN

Né à Angers (Maine-et-Loire), le 29 Octobre 1897

Chimiothérapie de la Méningococcémie par le Jaune d'Acridine

Président : M. LÉPER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1929

LE DOYEN. M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expériment ^l .	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	N...
Pathologie médicale.	N...
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LCÉPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	BRANCA
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . Neurologie et psy-
chiatry.
AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
BINET. Physiologie.
BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
BROCQ. Pathologie chirurgi-
cale.
BRULÉ. Pathologie médicale.
CADENAT. . . . Pathologie chirurgi-
cale.
CATHALA. . . . Pathologie médicale.
CHABROL. . . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER. . Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgi-
cale.
DOGNON. . . . Physique.
DONZELOT. . . Pathologie médicale.
ÉCALLE. Obstétrique.
FEY. Urologie.
GARNIER. . . . Pathologie expéri-
mentale.
GASTINEL. . . Bactériologie.
GATELLIER. . . Pathologie chirurgi-
cale.
GIROUD. . . . Histologie.
HARVIER. . . . Pathologie médicale.
HOVELACQUE. . Anatomie.
HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
JOANNON. . . . Hygiène.
JOYEUX. Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). . Chimie biologique.
LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LEMAITRE. . . . Oto-rhino-laryngolo-
gie.
LEROUX. Anatomie pathologi-
que.
LEVEUF. Pathologie chirurgic.
LIAN. Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.) Pharmacologie
MONDOR. . . . Pathologie chirurgic.
MOREAU. . . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. . Pathologie chirurgi-
cale
MOURE. Pathologie chirurgi-
cale.
MULON. Histologie.
OBERLING. . . . Anatomie pathologi-
que.
OLIVIER. Anatomie.
PIÉDELIEVRE. . Médecine légale.
PORTES. Obstétrique.
QUÉNU. Pathologie chirurgi-
cale.
RICHET. Physiologie.
SÉZARY. Dermatologie et sy-
philigraphie.
VALLERY-RADOT
(Pasteur). . . . Pathologie médicale.
VAUDESCAL. . . Obstétrique.
VELTER. Ophtalmologie.
VERNE. Histologie.
VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
LEQUEUX. . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
RETTERRER. . . Histologie.
ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR M. LOEPER

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*En reconnaissance de la bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée et
de l'honneur qu'il nous a fait en ac-
ceptant la présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MÉDECINE
D'ANGERS ET DE LA FACULTÉ DE
MÉDECINE DE PARIS

A MON MAITRE ET AMI
LE DOCTEUR ANDRÉ BOCAGE

Introduction

Il semble que nous assistions depuis quelques années à une évolution de la thérapeutique. La notion d'immunisation spécifique par réaction des humeurs de l'organisme contre le germe agresseur paraît perdre du terrain. D'un côté, les travaux de d'Herelle nous montrent l'organisme simple témoin d'une lutte à laquelle il ne participe qu'à peine. D'un autre côté, on constate un prodigieux essor de la chimiothérapie dans certaines affections : non seulement dans le parasitisme intestinal comme l'amibiase, mais dans des infestations sanguines comme le paludisme et dans des infections qui atteignent tous les viscères comme la syphilis.

La chimiothérapie semble devoir rester dans le domaine des affections chroniques. On pouvait cependant déjà noter qu'elle était particulièrement efficace dans les manifestations aiguës de ces mêmes affections.

Les recherches modernes sur le traitement de la méningococcémie par la trypaflavine et la gonacrine vont nous montrer pour la première fois

qu'une affection à cocci est curable par la chimiothérapie.

Nous sommes heureux de remercier ici ceux qui ont bien voulu nous aider de leurs conseils et nous prêter les documents qu'ils possédaient.

C'est d'abord le docteur Etienne Roux, de l'Institut Pasteur, qui, avec M. Dujarric de la Rivière, nous a signalé les premières observations.

C'est ensuite le Docteur René Martin qui nous a permis de reproduire l'observation qu'il vient de publier en collaboration avec M. Etienne Roux.

Nous remercions aussi le Docteur Coste qui nous a autorisé à faire état des travaux qu'il a publiés sur la question.

Au Docteur Bocage enfin, qui nous a suggéré l'idée de cette étude d'ensemble, et qui, par ses conseils, nous a aidé à la mener à bien, va notre toute particulière gratitude.

Historique

Les recherches thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale ont précédé dans le domaine pratique la vulgarisation de la notion de septicémie à méningocoques sans méningite.

Depuis la découverte du germe en 1886 par Weichselbaum, l'histoire du traitement des méningococcies pures se confond donc avec celle du traitement de la cérébro-spinale. D'ailleurs, l'évolution de cette thérapeutique est des plus intéressantes à suivre au point de vue historique. Elle nous montre comment chaque fait amène une théorie et des essais de traitement nouveaux et comment l'échec qui suit pousse à une autre découverte tant au point de vue chimique que bactériologique ou physio-pathologique.

Traitement de la Méningite cérébro-spinale

Le premier sérum est obtenu par Flexner, qui, en 1906, en même temps que Kolle et Wassermann, Jochmann, Ruffel en Allemagne et Markl en Autriche, réussit à immuniser des chevaux par des cultures de méningocoques.

C'est en 1907 qu'en France, Dopter prépare un sérum anti-méningococcique qui entre dans la pratique clinique en 1908.

Aussitôt, on constate chez les malades traités une atténuation notable des symptômes et surtout un abaissement frappant de la mortalité.

En France, Netter et Debré, avant et après l'usage du sérum, passent de 37 % de morts à 10,9 %, Comby de 75 à 43 %, Pierre Teissier de 80 à 19 %, Salebert, sur un plus petit nombre de cas, arrive à des résultats identiques.

En Amérique, Koplik et Flexner, Ker en Angleterre améliorent également leurs statistiques.

A partir de 1910 cependant, en même temps que l'expérience de ce traitement se généralise, de nombreux succès sont signalés.

On en cherche les causes dans l'insuffisance de

la médication dite spécifique. Dopter a l'idée de reprendre l'étude du méningocoque et isole des germes légèrement différents du Weichselbaum, les para-méningocoques.

Ces travaux sont confirmés à l'étranger, surtout en Angleterre. Rolleston, Burke, Abraham, Ellis, Gaskell, Forster, Rowland, Roll montrent qu'il existe au moins 4 groupes de méningocoques qu'ils classent en 1, 2, 3, 4, en insistant sur la présence plus fréquente des para-méningocoques.

En 1917, Maurice Nicolle et Debains classent définitivement les méningocoques en A. B. C. D., et les échecs sont attribués à des variations du germe, de là naît la sérothérapie polyvalente.

Rencontrant dans 90 % des cas le méningocoque B., ils font, de concert avec Netter, un sérum polyvalent A et B et des sérums monovalents.

Les échecs persistent, et surtout, remarquent les auteurs anglais, dans les cas où il s'agit de méningocoque B, qui paraît être particulièrement rebelle au traitement.

Dopter reprend la question et trouve à ces succès des causes diverses : virulence de germe, et dans les cas d'infection par le B., la moindre efficacité du sérum spécifique, les associations microbiennes, l'âge du malade. Enfin, la raison la plus importante, puisqu'elle détermine une nouvelle technique, a été cherchée dans le manque d'accès sur les gîtes des méningocoques (cloisonnements

et ventriculites) ; d'où la nécessité d'employer plusieurs voies :

Intraveineuse contre la septicémie ;
Sous-arachnoïdienne contre la méningite ;
Trans-cérébrale contre l'épendymite.

Là encore, peu de résultats.

La ponction sphénoïdale donne à Cazamian 2 décès sur 3 cas.

La ponction ventriculaire donne en 1913 à Dop-ter un résultat de 69, 70 %, à Landy et Hanley 4 morts sur 5, à Stanley 9 morts sur 9 cas, à Lewkowitz 36 % de pertes.

On arrive ainsi au Congrès de Bordeaux de 1923 et au Rapport de Boidin sur les causes locales de résistance à la sérothérapie et ce qu'on appelle alors les méthodes adjuvantes du traitement des méningococcies.

Ce rapport signale, en dehors des cas où le sérum a déterminé une irritation méningée, une observation de Debré et Ravina, où des injections répétées avaient chacune une influence favorable faible et passagère.

Mais, en clinique, des échecs nombreux ayant été constatés malgré des doses massives de sérum, on a abandonné l'immunisation passive insuffisante et on s'est adressé à la vaccination active par auto-vaccin. Les échecs ont été multiples. Quand il y a eu succès, on en a discuté la signification en tant que résultat d'une méthode spécifique.

Bourges, Rouillez et Jobart obtiennent une défervescence en lysis par vaccination sous-cutanée. Mais la guérison suit l'évacuation tardive d'un abcès de fixation. Des résultats sont obtenus par : Boidin et Weissenbach, Florent et Fiessinger, Méry et Girard, Léon Tixier et Rochebois, Codevelle, Lercboullet et Boulanger Pillet, Izar et des auteurs étrangers tels que Collins, qui emploient la vaccinothérapie sous-cutanée. Collard, Sargent, Pruvost et Bordet pratiquent la sérothérapie intra-veineuse.

Enfin, la thérapeutique non spécifique a été employée, notamment par Boidin et Netter, qui pratiquent l'abcès de fixation avec des résultats divers. Les auteurs ont alors cherché dans une action de choc un moyen de guérison, ce choc était tantôt médicamenteux, obtenu par des injections de lait ou de peptone, tantôt hyperthermique (procédé de la pyrétothérapie) par vaccin anti-staphylococcique ou anti-chancrelleux intra-veineux, tantôt enfin spécifique par action des endoprotéines de Reilly et Luton.

Résultats inconstants.

Le renforcement des défenses par la pyothérapie n'a pas donné plus de succès.

Ribadeau-Dumas et Brissaud, enfin, ont pratiqué la transfusion de sang citraté normal.

Traitement de la Méningococcémie

Bien que Warfield et Walker en 1903 aient relaté un cas de septicémie pure, reprenant les travaux d'Osler qui, dès 1898, avait trouvé le méningocoque dans le sang d'un malade atteint de cérébro-spinale, la méningococcémie n'a été bien connue en France que depuis 1909. C'est la date où commencent les travaux de Chevrel et Baudinière, Monziols et Loiseleur, Oettinger et ses élèves qui isolent et décrivent la forme pseudo-palustre. Sainion et Maille décrivent la forme articulaire. Netter et Salanier étudient la forme purpurique, et trouvent le méningocoque dans les vésicules qui en contiennent les éléments.

Quant à la thérapeutique de la méningococcémie, bien qu'elle ait bénéficié des travaux entrepris pour la méningite cérébro-spinale et soit passée par les mêmes étapes, elle est encore mal fixée. Ce manque de précision est dû à l'extrême résistance des méningococcies aux médications qui réussissent dans la méningite cérébro-spinale.

La sérothérapie sous-cutanée est impuissante même à des doses excessives, tel le cas de Brulé qui

injecta deux litres de sérum à un de ses malades. La voie intra-musculaire n'est guère plus efficace ni la voie intra-veineuse, qui a de plus l'inconvénient de déterminer des accidents de choc dangereux.

La fréquence d'une réaction de méningite histologique cliniquement latente a poussé Ribierre, Bloch et Hébert, à proposer l'injection de sérum intra-rachidien dans toute méningococcémie. Les insuccès, comme dans la méningite cérébro-spinale, justifient la théorie des gîtes para-méningés.

La vaccinothérapie associée ou non au sérum a été également employée.

Le mode fréquent de guérison brusque et spontanée de la méningococcémie à la suite d'une ascension thermique plus élevée que les autres a fait penser qu'elle serait justiciable d'une thérapeutique de choc. Cette notion a fait naître les traitements variés par choc que nous avons énumérés. L'endoprotéine méningococcique telle que Luton en a fixé l'emploi paraît être particulièrement active.

Le succès de cette thérapeutique est fonction de l'âge de la maladie : avant trois semaines, le choc est sans aucun effet, comme si l'organisme ne pouvait l'exploiter qu'autant que l'infection est parvenue à un certain degré de maturation.

Et l'on doit d'ailleurs ajouter que cette règle est la même pour les guérisons spontanées.

Etat actuel de la Question

En relisant les comptes rendus du Congrès de Bordeaux 1923, on constate qu'aucune ligne de conduite évidente ne s'impose pour le traitement des méningococcémies. On croit deviner que la plupart des auteurs commencent par la sérothérapie intra-musculaire souvent accompagnée de sérothérapie intra-rachidienne et qu'ensuite chacun, suivant ses préférences, y adjoint quelque méthode de choc : sérothérapie intra-veineuse, vaccinothérapie ou autre. Attendant d'ailleurs de toutes ces méthodes moins un succès logique et assuré, comme devrait en donner une méthode bien établie, que d'heureuses coïncidences. Nous apportons ici, d'après le travail de Bertrand une statistique établie sur un assez petit nombre de cas (16 pour la première colonne, 28 pour la seconde) et ramenée au pour % pour la facilité de la comparaison.

	Méningococcémie pure	Méningococcémie ± M. C. B.
Guérison spontanée.....	31 %	14 %
Sérum { sans choc.....	0,6 %	41 %
{ avec choc.....	„	14 %
Vaccin { spécifique.....	20 %	7 %
{ non spécifique...	0,6 %	
Pyothérapie	0,6 %	7 %
Lait	12,5 %	
Sang citraté.....		un cas
Mort	0,6 %	11 %

Cette statistique, un peu optimiste en ce qui concerne la méningococcémie pure, est peut-être faussée par une schématisation excessive en méningococcie pure et méningite avec méningococcémie; car dans cette dernière catégorie il y a deux ordres de faits bien distincts :

1° Les méningites primitives généralement plus accessibles au traitement, même si elles se compliquent de méningococcémies.

2° Les méningococcémies qui plus ou moins tardivement se compliquent de méningites.

Il semble bien que ces dernières formes aient un pronostic infiniment plus grave que les méningococcémies pures et soient beaucoup plus rébelles au traitement sérothérapique que les méningites simples. Dans l'ensemble, les cas favorables sem-

blent être ceux où la thérapeutique est venue à l'aide d'un organisme qui déjà surmontait l'infection et on sait que la guérison survient parfois spontanément après l'échec de toutes les thérapeutiques. Tout cela nous pousse à avouer notre impuissance en face de la plupart des cas de méningococcémies à forme pseudo-palustre, si l'on se contente de l'arsenal thérapeutique dont nous venons de faire l'inventaire.

C'est pourquoi nous croyons intéressant de décrire une nouvelle méthode, dont les tout premiers résultats ont été si impressionnants qu'ils autorisent de grands espoirs.

Chimiothérapie

Les colorants acridiniques, qui existent dans le commerce sous le nom de gonacrine et de trypaflavine, ont succédé dans la thérapeutique des septicémies à des substances comme le chlorhydrate d'optochine et le mercurochrome, essayés à l'étranger, et sur l'emploi desquels il ne nous a pas été possible de nous renseigner d'une façon précise.

Ce sont des corps doués d'un pouvoir anti-septique considérable, comme l'ont bien montré les travaux de Jausion sur le gonocoque d'Izar sur la fièvre de Malte et ceux que nous allons exposer à propos du méningocoque.

In vitro, le pouvoir empêchant des dérivés du jaune d'acridine est mis en évidence par l'expérience suivante que relatent MM. Reilly et Coste.

Incorporés à la gélose ascite à concentration de 1 pour 200.000 ils retardent la culture du méningocoque de trois jours. Ils l'entravent définitivement à 1 pour 20.000. Le méningocoque n'est pas tué ; ce n'est qu'une action d'arrêt.

In vivo, la preuve la plus nette de ce pouvoir antiseptique est fournie par la stérilisation, que l'on

peut dire instantanée, des porteurs de germes dont on connaît l'interminable résistance aux moyens habituels de désinfection. Cinq observations des mêmes auteurs sur ce sujet ne laissent place à aucun doute.

1° Enfant A..., 12 ans, contact familial avec un frère atteint de méningite cérébro-spinale, mort quelques jours avant l'ensemencement.

Examen du rhino-pharynx, 150 colonies de méningocoque B. par boîte de Pétri. Après trois jours de traitement l'ensemencement est et demeure négatif.

2° Domestique dans la même famille, 32 colonies de méningocoque B. par boîte de Pétri. Après deux jours : négatif.

3° Enfant A... 7 ans, un frère de deux ans mort de méningite cérébro-spinale, 15 jours avant l'examen.

20 colonies de méningocoque A par boîte de Pétri.

Après deux jours, négatif.

4° Enfant A. C..., 11 ans, une sœur atteinte de méningite cérébro-spinale.

40 colonies en moyenne par boîte de Pétri.

Ensemencement négatif après 48 heures de traitement.

2° ensemencement négatif 8 jours plus tard.

5° Enfant P..., 7 ans, adressé par l'hôpital Pasteur, 20 colonies de méningocoque B. par boîte de Pétri. Disparition en 48 heures.

2° ensemencement négatif.

Le traitement consistait en attouchements pharyngés et instillations nasales de gonacrine à 1 pour 250, deux fois par jour.

Quant à l'expérimentation clinique de ces produits nous allons l'exposer et la discuter dans les chapitres suivants.

Observations

OBSERVATION I

(Friedemann et Delcher)

La veuve B. H., âgée de 53 ans, tombe malade le 26 octobre 1925, subitement, avec frisson et diarrhée. Le 28 octobre apparaît une éruption plus marquée aux jambes.

Sur le soupçon d'intoxication alimentaire, elle est traitée comme telle.

Comme maladies antérieures, elle présente catarrhe des sommets en 1920 avec présence de bacille tuberculeux, accompagné de neurasthénie pendant 4 ans. Il n'en reste aucun symptôme, sauf depuis quelque temps un catarrhe bronchique opiniâtre avec expectoration purulente. C'est une femme forte, en bon état de nutrition.

L'éruption est formée d'efflorescences nombreuses, clairsemées aux bras et aux jambes, rouges et légèrement en relief, du volume d'une lentille à une pièce de 1 mark sur le ventre et sur le dos. Elles sont perceptibles au palper, parfois hémorragiques, plus souvent centrées d'une vésicule. Les plus fraîches sont seulement rouges et infiltrées. Herpès labial. Au poumon, bruits bronchiques, les autres appareils sont sains.

Fièvre intermittente à type net tierce. A chaque ascension, l'exanthème pâlit, mais reparaît régulièrement lors de la chute de la température, de telle sorte qu'anciennes et nouvelles efflorescences se voient les unes à côté des autres.

Le 18 novembre, dans un morceau de peau excisée, on trouve dans un capillaire quelques cocci qu'on ne peut différencier avec précision.

Le 15^e et le 20^e jour de la maladie, la culture du méningocoque provenant du sang circulant réussit.

La sensation de maladie est minime, l'alimentation passable, aucun organe n'est trouvé pathologique. La rate n'a jamais grossi d'une façon perceptible.

Le 24^e jour de la maladie, défervescence spontanée qui dure 13 jours.

Pendant ce temps, le sang est stérile.

Le 37^e jour de la maladie, après une courte station debout, la fièvre remonte brusquement. On retrouve à nouveau du méningocoque dans le sang, réapparition de l'exanthème, qui avait complètement disparu. Aucun signe de méningite.

La fièvre intermittente, qui maintenant est plus irrégulière, n'est pas influencée par les médicaments.

Le 8 décembre, on institue une auto-vaccinothérapie qui se montre sans effet. La fièvre remonte maintenant chaque jour (13 décembre).

Aucun changement jusqu'au 30 décembre.

La patiente reçoit à ce moment 0,30 de trypaflavine intra-veineuse. Le jour suivant, pas de fièvre. Le 2 janvier 1926, nouveau clocher. Le 4 janvier, on injecte 0,50 de trypaflavine intra-veineuse. 4 jours sans fièvre. Ensuite, deux jours où la température remonte à 39°.

Le 11 janvier 1926 (77^e jour de la maladie), défervescence spontanée qui se maintient jusqu'à sa sortie.

Elle est autorisée à sortir guérie le 5 février 1926 en parfait état.

Elle n'a jamais présenté le moindre signe d'irritation méningée.

OBSERVATION II

(F. Costes, *Paris Médical*, 22 décembre 1928)

Mlle Tal..., seize ans, entre à Claude-Bernard le 20 septembre 1927, pour de la fièvre et des arthralgies apparues depuis deux jours, et bientôt accompagnées d'une éruption localisée aux quatre membres. Cette dernière attire d'abord l'attention, à l'arrivée. Elle est constituée par des nouures de petit diamètre, prédominant à la face d'extension des membres, mais parsemant aussi le tronc et même la face. La malade est courbaturée, un peu raide, sans qu'on puisse parler d'état méningé. La céphalée demeure moyenne. On note, une angine rouge, d'intensité modérée, une langue saburrale.

La température ne tarde pas à décrire des oscillations très amples, avec stades de frisson, chaleur et sueur, particulièrement nets, et suivies de poussées éruptives du même type. Dès le troisième jour le diagnostic bactériologique est acquis grâce à l'hémoculture, et à l'ensemencement de certaines nouures scarifiées, fournissant tous deux un méningocoque B.

Dès le cinquième jour (donc le septième jour de maladie), une première injection intramusculaire d'endoprotéine méningococcique (1 cc. 5) est faite, qui, tout en déterminant un choc, n'enraye point l'évolution fébrile.

Même insuccès avec la répétition de cette dose huit

jours plus tard, puis de cette dose doublée, le surlendemain, et enfin de 4 centimètres cubes du produit la semaine suivante. Deux injections de 60 centimètres cubes de sérum anti-B intramusculaire restent sans effet. On recourt alors à la gonacrine.

La première injection de 5 centimètres cubes coïncide avec un jour sans fièvre (le premier depuis le début, car la courbe reproduite est loin d'avoir saisi tous les clochers thermiques, journaliers et irrégulièrement situés dans la journée. Notons d'ailleurs la remarquable conservation de l'état général, au bout de ce mois de fièvre à grands accès, comme le fait n'est point rare dans la méningococcémie pseudo-palustre.

Une récidive thermique incite à faire deux injections sans jour intercalaire. La température tombe, mais l'interruption du traitement coïncide avec une reprise. Le médicament est alors employé en injections quotidiennes, et, sauf un clocher encore nerveux quelques jours plus tard, la guérison est acquise.

OBSERVATION III

(F. Costes, *Paris Médical*, 22 décembre 1928)

Gél... Emilie, quarante et un ans, entre le 6 janvier 1929 à l'hôpital Claude-Bernard pour méningite. Le début de l'affection, qui remonte à une semaine, a été brutal, marqué par des frissons violents, une ascension thermique à 40°, une céphalée excessive, pariéto-frontale. Au bout de quelques jours apparaissent des vomissements, la constipation est opiniâtre, la température se maintient vers 40°. Il y a un peu d'angine.

À l'entrée, syndrome méningé très accusé : céphalée, Kernig, raideur de la nuque, diminution des réflexes

tendineux des membres inférieurs. Herpès labial. Pas de signes oculaires.

La méningite rétrocede après trois injections rachidiennes de protéines méningococciques. A partir du 14 janvier, le liquide demeure clair. Alors commence une évolution fébrile, allant du milieu de mars au début d'avril : la température se tient, en plateau oscillant autour de 39°. La prostration est extrême. Une douleur vive occupe la hanche gauche qui se fixe en flexion et ne peut être mobilisée. La pression est surtout pénible au niveau de la tête fémorale, en dedans des vaisseaux, et, en arrière, dans la gouttière ischio-trochantérienne. Il n'existe pas de déformation ni d'empatement de l'article. Le genou, au début de février, devient lui aussi douloureux et se fléchit de plus en plus. Cependant, un amaigrissement survient, et amène une véritable cachexie. La malade demeure raide, mais sans signes méningés plus nets (ni douleur, ni céphalée, ni troubles oculaires).

OBSERVATION IV

(Darré, Albot, Berdet et Laffaille)

1. Guilla. Jean, 23 ans, entré à la Charité, salle Royer, le 17 novembre 1927. Début brusque le 1^{er} novembre 1927 pour douleurs sous-cutanées et articulaires, céphalée, frissons et fièvre. A son entrée, fièvre à gros accès quotidiens pseudo-palustre; érythème noueux aux membres inférieurs, myalgies violentes des membres inférieurs, herpès labial.

L'hémoculture montre un microbe ayant tous les caractères du méningo B. La ponction lombaire indique

de la lymphocytose (19 par mmc) sans microbe. Echec de la sérothérapie antiméningococcique (intra-rachidienne et intra-musculaire) des injectons d'électrargol, du vaccin anti Ducrey intra-veineux, d'un auto-vaccin (8 injections).

Le 12 janvier, injection intra-veineuse de 0,10 de trypaflavine, aucun résultat favorable. Le 17 janvier injection intra-veineuse de 0,40 de trypaflavine. Dès le lendemain la température redevient normale et tous les signes disparaissent. On injecte cependant encore 0,50 de trypaflavine le 24 janvier et le 2 février 1928. Le malade sort le 27 février 1928.

OBSERVATION V

(Darré, Albot, Berdet et Laffaille)

11. Z..., Louis, 35 ans, entre à Pasteur le 26 mars 1928. Malade depuis le 10 mars, début brusque, fièvre continue rappelant la fièvre typhoïde pendant 7 jours, puis fièvre intermittente à type pseudo-palustre à accès quotidiens, accompagnés de myalgies extrêmement violentes et d'érythème rubéoliforme maculo-papuleux généralisé.

Amaigrissement, asthénie. Echec de la sérophérapie anti-méningococcique, de la vaccinothérapie sous-cutanée des injections d'électrargol intra-veineux, de salicylate de Na, etc... Le 3 mai, injection de 0,20 de trypaflavine intra-veineuse. A partir du 6 mai, la température redevient normale, les douleurs et éruption disparaissent. On injecte encore 0,30 le 9 mai et 0,40 le 14 mai. Le malade sort guéri le 6 juin. Il est actuellement en excellent état. Le diagnostic a pu être fait confirmé bactériologiquement par la présence du méningo B. dans le

mucus du naso-pharynx (2 examens positifs). Deux hé-
mocultures avaient été négatives.

OBSERVATION VI

(Veillon, René Martin, Etienne Roux)

J. V. H., âgé de 25 ans, entré le 11 mai 1929.
à l'hôpital Pasteur, pour fièvre à type pseudo-palustre
durant depuis deux semaines, s'accompagnant de dou-
leurs articulaires et d'une éruption discrète papulo-
nouveuse.

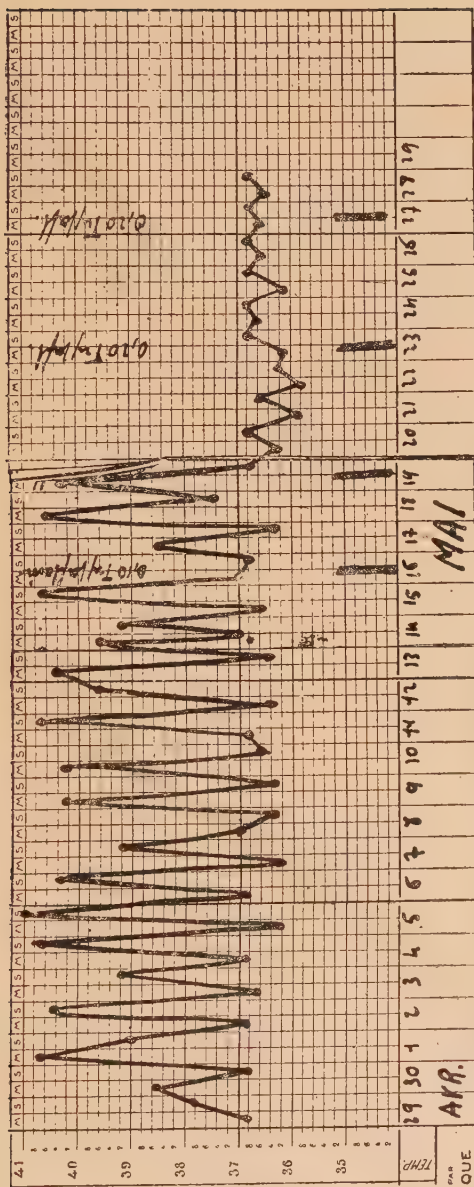
Le début remonte au 21 avril, il est marqué par des
myalgies, sensation de courbatures, de brisement, au
niveau des mollets.

Le 22 avril, le premier accès fébrile se produit, le
premier jour peu intense n'empêchant pas le malade de
vaquer à ses occupations ; les accès vont bientôt pren-
dre une intensité extrême forçant le 29 avril, le malade
à s'aliter. A cette date, un nouveau symptôme apparaît :
une éruption papulo-nouveuse.

Un traitement par l'aspirine, puis par la quinine est
institué sans résultat.

M. Monier-Vinard appelé en consultation, pensant à
la possibilité d'une septicémie à méningocoque, le diri-
ge sur l'hôpital Pasteur pour pratiquer les examens de
laboratoire susceptibles de confirmer ce diagnostic.

A son entrée à l'hôpital Pasteur, la fièvre est large-
ment oscillante, du fait des accès qui surviennent tou-
tes les trente heures. Il s'agit d'accès à type pseudo-pa-
lustre ; le stade de frisson avec claquement de dents,
dure de une à deux heures, puis, dans un second stade
ce sont des bouffées de chaleur. La température s'élève
souvent au-dessus de 40° mais ne se maintient que quel-



Observation VI

ques heures. Dans un troisième stade, l'accès se termine par des sueurs profuses.

Au cours de l'accès, le pouls s'accélère (140-150), le malade se plaint de céphalée, d'asthénie ; dès l'accès terminé l'état général redevient relativement satisfaisant.

Durant l'accès, des arthralgies légères apparaissent au genou, aux chevilles, aux articulations phalangiennes ; au niveau des petites articulations le malade accuse une sensation de tension et de gonflement intra-articulaire.

Au cours de chaque accès apparaissent quelques éléments éruptifs du type papulo-noueux, du diamètre d'une pièce de 1 fr. ; ces éléments durs et légèrement douloureux à la pression siègent surtout aux extrémités, face dorsale des mains, de l'avant-bras, de la jambe ; ils ont une teinte rose foncée puis bientôt deviennent cuivrés.

L'examen, par ailleurs, mise à part une langue saburrale et une légère rougeur du pharynx, reste absolument négatif. La rate est normale ainsi que le foie, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Il n'existe enfin aucun signe méningé.

La numération globulaire donne : globules rouges. 4.200.000 ; globules blancs, 10.500, dont polynucléaires neutrophiles 80 %, moyens mononucléaires 10 %, lymphocytes 8 %.

Une hémoculture pratiquée quelques heures avant l'accès, lors du frisson, permet de mettre en évidence un coccus gram négatif présentant les caractères morphologiques et culturels du méningocoque et que des procédés d'identification (sucre, agglutination) nous ont montré être un méningocoque B.

Un ensemencement du rhino-pharynx a permis également d'isoler un méningocoque du type B.

Devant l'absence de tout symptôme méningé nous ne nous sommes pas cru autorisés à pratiquer une ponction lombaire.

Traitement. — Le diagnostic de septicémie à méningocoque ainsi posé, nous avons injecté le 16 mai 10 centigrammes de jaune d'acridine, l'accès survenu quelques heures après l'injection fut moins dramatique que les précédents et la température ne s'élève pas au-dessus de 38°4. Le lendemain et le surlendemain, les accès par contre ne semblèrent pas modifiés.

Le 19 mai, nouvelle injection de 0,20 cgr., de jaune d'acridine. Depuis cette deuxième injection la température reste toujours au-dessous de 37° et aucun accès même ébauché ne se produisit depuis cette date. Néanmoins, pour prévenir toute rechute, nous avons pratiqué le 21 mai et le 27 mai une nouvelle injection de 0,20 cgr. de jaune d'acridine.

Le 8 juin, le malade sort complètement guéri.

Ce malade dont nous avons reçu des nouvelles au début d'octobre se porte toujours bien et n'a plus aucun accès.

OBSERVATION VII (*Inédite*)

(*Communiquée par le Docteur Bocage*)

Mme Ch..., 41 ans, a un passé pathologique assez chargé, poumon suspect, hystérectomie en 1927 pour fibrome avec anémie, suivie d'embolies septiques (pleurésie, artérite des membres inférieurs) n'ayant laissé aucune séquelle.

Consulte le 9 septembre pour adénopathie cervicale subaiguë survenue une dizaine de jours auparavant à la suite d'une angine discrète. Cette adénopathie faiblement douloureuse diminua à peine dans les jours sui-

vants et disparut soudain dans les trois premières journées de la maladie que nous allons décrire maintenant.

Brusquement, le 14 septembre, frisson violent suivi d'une ascension thermique à $40^{\circ},2$. Une crise sudorale atténue la fièvre qui reste autour de 38° le lendemain. Le surlendemain, nouvel accès fébrile à $39^{\circ},2$ et crise sudorale.

Dans la semaine qui suit, la fièvre revient irrégulièrement, moins élevée peut-être. Le 2^e accès fébrile s'est accompagné d'une vive douleur dans la nuque avec raideur de la tête, qui ne s'est pas reproduite aux accès suivants. La céphalée a toujours été discrète ; il a existé des algies diffuses des membres du thorax, assez variables d'un jour à l'autre, jamais de signe de Kernig.

Au cours de la première semaine, quelques taches érythémateuses discrètes sont apparues disséminées sur les membres. La langue est un peu saburrale, le fonctionnement intestinal irrégulier.

Vers le 15^e jour de la maladie, après une absence de 10 jours, nous revoyons notre malade ; son état général est resté excellent dans l'ensemble, mais la fièvre a persisté. Presque tous les jours un accès fébrile se produisait l'après-midi ou le soir, précédé d'un léger frisson, il se prolongeait pendant 5 ou 6 heures au moins et se terminait par une crise sudorale extrêmement abondante.

Il existe une éruption d'une vingtaine de taches érythémateuses, sur les avant-bras, les cuisses surtout, plusieurs sont saillantes, noueuses à leur partie centrale, quelques-unes portent une très fine vésicule à leur sommet, comme les papules de prurigo. Il apparaît deux ou trois de ces taches à chaque accès fébrile, les plus récentes sont plus volumineuses que les premières. Une noueure s'installe sur la face supérieure du pied gauche.

mais les articulations sont indemnes. Il n'existe aucune tache purpurique.

Le cœur est rapide. Vers la 3^e semaine de la maladie on perçoit un très discret souffle systolique à la base.

Le foie, la rate sont normaux.

Urines normales et abondantes.

L'appétit est excellent entre les crises, l'état général est bon, le sommeil est conservé, bien qu'un peu troublé aux heures de fièvre ou de sudation.

Le diagnostic clinique de méningococcémie ne fait aucun doute. Une hémoculture sur bouillon ascite glucosé met en évidence un germe que le docteur Etienne Roux, de l'Institut Pasteur identifie être un méningocoque A., germe qu'il n'avait pas rencontré depuis un an environ. Sur son conseil nous entreprenons le traitement à la trypaflavine.

Entre temps, une série d'injections de pus aseptique de cheval (pyoformine) n'avait donné qu'une diminution de la hauteur des clochers thermiques et supprimé un ou deux accès.

La 1^{re} injection de jaune d'acridine fut faite à la dose de 0,10 peu après le début d'un accès fébrile, la température étant à 38°3.

Dans la nuit, la fièvre monta à 39°3 avec insomnie complète. Il y eut une crise sudorale très importante mais ce fut la dernière.

0,15 et 0,20 furent injectés à 24 heures d'intervalle, puis encore deux doses de 0,20 furent injectées à 36 et 48 heures d'intervalle.

Toutes ces injections furent accompagnées d'une courte sensation de refroidissement de la région précordiale. Les trois 1^{res} faites à 18 heures furent suivies d'insomnie ; les suivantes faites le matin furent parfaitement tolérées.

Douze heures après la première injection la température revient à la normale et les maculo-papules s'affaissent. Aucun accès fébrile, aucun élément éruptif n'a reparu depuis.

Un mois après la première injection la malade venait elle-même nous apporter sa feuille de température, tout à fait remise ; son cœur était redevenu complètement normal, sa température prise plusieurs fois par jour, n'avait pas dépassé les extrêmes de $36^{\circ}7-37,7$.

Discussion

Dans ces sept cas il s'agissait de septicémies à méningocoque à forme pseudo-palustre caractérisée par une forme intermittente à clochers quotidiens, s'accompagnant d'une éruption érythémateuse aux membres et de myalgies, avec état général bon.

Sauf dans le cas de l'observation III, les malades ne présentaient aucun signe de méningite.

Nous allons reprendre ces observations une à une et examiner le mode d'action de la médication acridinique.

1° Dans le premier cas, celui des auteurs allemands, qui avait résisté à toutes les médications et présenté une période intermédiaire de 13 jours d'apyrexie spontanée, une injection intra-veineuse de 0,30 de trypaflavine le 30 décembre procure un jour d'apyrexie suivi d'une reprise thermique. Le 4 janvier une dose de 0,50 fait cesser la fièvre 4 jours, et la guérison s'établit spontanément après une nouvelle ascension de deux jours à 39°.

Dans le deuxième cas, on a employé sans succès la prothéinothérapie, bien que celle-ci ait été suivie de choc. La première injection de jaune d'acridine est suivie d'une ascension thermique. La fièvre disparaît dès que l'on renouvelle quotidiennement la dose.

Le troisième cas est celui d'une malade ayant présenté d'abord une méningite cérébrospinale guérie par l'injection intra-rachidienne de protéine méningococcique. A cette méningite fait suite une méningococcémie à forme palustre sur laquelle les protéines n'ont aucune action. Une première injection de jaune d'acridine est suivie d'un jour d'apyrexie. Celle-ci s'établit définitivement dès qu'on pratique quotidiennement l'injection.

Dans le quatrième cas, la maladie est au milieu du troisième mois. Elle a résisté à la sérothérapie intra-rachidienne et intra-musculaire, aux injections intra-veineuses d'électrargol, au vaccin chancrelleux et à un auto-vaccin. Une première injection de trypaflavine à 0,10 s'étant montrée insuffisante une seconde dose de 0,40 guérit le malade.

Dans le cinquième cas encore, en présence d'un échec semblable avec les précédentes médications auxquelles on avait ajouté le salicylate de soude, une première dose de trypaflavine de 0,10 est suivie d'un jour d'apyrexie, une seconde dose de 0,20 supprime la fièvre et arrête tous les accidents.

Le sixième cas, est particulièrement intéressant parce qu'il a permis d'utiliser la trypaflavine au vingtième jour, c'est-à-dire à la période de la maladie où celle-ci est le plus difficile à guérir et où l'organisme ne paraît pas encore préparé à bénéficier de la thérapeutique de choc. Là encore, une dose isolée de 0,10 ne donne qu'un résultat faible et transitoire, les doses quotidiennement répétées guérissent le malade.

Dans le septième cas, la pyothérapie par la pyoformine avait occasionné une légère sédation des phénomènes thermiques. Une première injection de 0,10 de trypaflavine n'interrompt pas un accès pseudo-palustre en cours. Mais les autres injections répétées à 24 heures, puis 36 et 48 heures d'intervalle entraînent la guérison.

N. B. — Dans toutes ces observations, nous n'avons attiré l'attention que sur le symptôme cardinal, la fièvre. Tous les autres : myalgies, érythème, etc., sont pareillement influencés par la trypaflavine.

Au point de vue clinique, l'efficacité de la thérapeutique acridinique ne fait donc aucun doute. Il reste à en déterminer les modalités. On remarque d'abord que dans tous les cas une première dose isolée n'agit pas, ou, plus souvent, n'agit que temporairement. Il est nécessaire pour obtenir le résul-

tat définitif de répéter quotidiennement les injections.

D'autre part, il semble nécessaire de les continuer un certain temps pour pouvoir affirmer la guérison. Il n'est guère que dans le cas de Friedemann et Deicher que l'on s'est contenté de deux injections. Les autres auteurs, par mesure de sûreté, préférèrent continuer d'injecter la trypaflavine ou la gonacrine pendant un certain temps, une huitaine de jours par exemple.

Il est possible qu'à ce point de vue, il y ait une heure favorable en rapport avec l'apparition des poussées septicémiques.

Les renseignements que nous possédons sont trop incomplets pour que nous ayons pu saisir si le moment optimum se place lors d'une poussée thermique, ou avant, ou après.

MODE D'ACTION.

Quel est le mode d'action du jaune d'acridine ?

Ce peut être une médication très choquante : nous nous souvenons d'avoir été obligé de l'abandonner au cours de diverses septicémies (endocardites), tellement elle provoquait de réactions pénibles.

Non pas que le jaune d'acridine détermine une hyperthermie importante, comparable à celle du vaccin par exemple. Son emploi ne représente donc pas une pyrétothérapie.

Lorsque les injections sont poussées trop rapidement, il arrive que le malade se plaigne d'une sensation de malaise général. Il n'est pas rare non plus que cette injection soit suivie de sueurs abondantes et de violentes palpitations.

Ces symptômes de choc ne sont pas constants, la plupart des auteurs n'en font pas mention. Seul, dans l'observation VII, l'auteur signale une sensation légère de froid dans la région précordiale, disparaissant dans le quart d'heure qui suivait l'injection et ne s'accompagnant ni d'accélération durable du pouls ni d'ascension thermique. Car, à ce point de vue, on ne peut tenir compte de l'ascension qui a accompagné la première injection, puis-que cette injection a été faite au cours d'un accès en train de se développer, déjà arrivé à $38^{\circ}3$, et qui paraissait devoir continuer son évolution pendant deux à trois heures.

Les injections suivantes furent totalement apyrétiques.

Il est donc probable que ces colorants agissent à l'encontre du méningocoque, aussi bien d'ailleurs que du gonocoque et du micrococcus méli-tensis, à la manière d'un antiseptique énergique, qui stérilise en quelque sorte le milieu sanguin. L'affaissement immédiat des nodules cutanés, la disparition de toute nouvelle poussée thermique, représente bien à nos yeux une action de ce genre.

En tous cas, cette thérapeutique est aisément praticable, et il n'est pas permis, après ce que

nous venons d'exposer, de douter de son innocuité et de son utilité. Cette impression ne peut que devenir plus nette si l'on compare les résultats obtenus grâce à elle à l'action inconstante et faible de toutes les autres thérapeutiques.

Conclusions

1° L'action des méthodes biologiques : sérothérapie, vaccinothérapie, protéinothérapie, etc., s'est montrée parfois inconstante dans la méningococcémie pure ou compliquant la méningite cérébro-spinale. Il est rare que cette action soit immédiate et des rechutes peuvent survenir dans un bref délai. Il était donc intéressant de rechercher si, dans une autre voie, il n'existait pas une thérapeutique plus efficace.

2° La chimiothérapie par les injections intra-veineuses par le jaune d'acridine semble devoir apporter des résultats nettement supérieurs. Dans les sept cas que nous rapportons, quelques injections intra-veineuses (2 à 17) à des doses variant de 0,10 à 0,50 cgr., ont, dès la deuxième injection, amené la sédation de la fièvre et des accidents cutanés, avec guérison définitive sans aucun incident d'une maladie qui durait depuis un temps variant de trois semaines à plusieurs mois.

3° En l'état actuel de la question, il semble que le traitement à conseiller doive consister en série de

cinq à six injections intra-veineuses quotidiennes de jaune d'acridine, en montant progressivement de 10 à 40 cgr.

4° Cette méthode se comporte comme une chimiothérapie spécifique, la première qui ait été réalisée dans une maladie infectieuse aiguë, si l'on en excepte l'action de la quinine dans les formes aiguës du paludisme.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président :*

ROGER.

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

FRIEDEMANN UND DEICHER. — Ueber die Lenta Form der Meningokokkensepsis (Deutsche Medizinische Wochenschrif, 30 april 1925).

DARRÉ, ALBOT, BERDET ET LAFFAILLÉ. — Chimiothérapie de la septicémie à méningocoques subaiguë par injections intraveineuses de trypaflavine. (C. R. Société de Biologie, 1928, p. 1835. Séance du 15 décembre 1928).

F. COSTES. — A propos du traitement des meningococcies. (Paris Médical, 22 déc. 1928).

REILLY ET COSTES. — Du traitement de quelques septicémies. (Bulletin Médical du 13 mars 1929).

VEILLON, René MARTIN, Etienne ROUX. — C. R. à la Société Médicale des Hôpitaux, nov. 1929.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette

